

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Il est recommandé de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable en une prise quotidienne le matin avant le repas.

La posologie doit être adaptée au profil du patient (voir rubrique 4.4) et à sa réponse tensionnelle.

Hypertension artérielle

COVERSYL 5 mg peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour en une prise matinale.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec COVERSYL 5 mg, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par COVERSYL 5 mg (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par COVERSYL devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de COVERSYL sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit.

Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (cf. le tableau ci-dessous).

Insuffisance cardiaque symptomatique

Il est recommandé d'initier le traitement par COVERSYL, généralement utilisé en association avec un diurétique non épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêta-bloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2,5 mg en une prise matinale. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique tels que les patients ayant une déplétion hydrosodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients traités par de fortes doses de diurétiques doivent être équilibrés, si possible avant l'instauration du traitement par COVERSYL. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par COVERSYL 5 mg (voir rubrique 4.4).

Maladie coronaire stable

Le traitement par COVERSYL devra être initié à la dose de 5 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée.

Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir Tableau 1 «adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale»).

La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

La posologie chez les insuffisants rénaux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme souligné dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

| Clairance de la créatinine (ml/min) | Posologie recommandée |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| CICR ≥ 60 | 5 mg par jour |
| 30 < CICR < 60 | 2,5 mg par jour |
| 15 < CICR < 30 | 2,5 mg un jour sur deux |
| Patients hémodialysés * | |
| CICR < 15 | 2,5 mg les jours de dialyse |

* la clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant et chez l'adolescent. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au périndopril, à l'un des excipients ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC ;
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie coronaire stable

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) se produit durant le premier mois de traitement par le périndopril, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement.

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique c'est à dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, en rapport avec l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec COVERSYL 5 mg chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou l'arrêt de COVERSYL 5 mg peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, COVERSYL 5 mg doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, (clairance de la créatinine < 60 ml/min) la posologie initiale de périndopril devra être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2) et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente.

Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement par COVERSYL 5 mg.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque COVERSYL 5 mg était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie réno-vasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de COVERSYL 5 mg peut être nécessaire.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, et traités concomitamment par un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de COVERSYL 5 mg chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypersensibilité/Angio-oedème

Des angio-oedèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, COVERSYL 5 mg inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, COVERSYL 5 mg doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'oedème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-oedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.

Les patients ayant un antécédent d'angio-oedème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-oedème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angio-oedème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-oedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-oedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérese des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérese.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8)

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

Des neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le péridopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le péridopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

Race

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angio-oedème chez les patients de race noire.

De même que pour les autres IEC, le péridopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non-productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, COVERSYL 5 mg peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, eplerenone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du lithium et de périndopril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Excipients

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Diurétiques

Les patients sous diurétiques, et particulièrement ceux ayant une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une forte hypotension après le début du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'initier le traitement par de faibles doses de périndopril et augmenter la posologie de périndopril progressivement.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamtérène et amiloride), les suppléments potassiques et les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. De ce fait, l'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est indiquée en cas d'hypokaliémie démontrée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et accroître ce risque déjà augmenté par la prise d'IEC. L'utilisation de péridopril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif des taux de lithémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de péridopril. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble s'être produit préférentiellement au cours des premières semaines lors d'association de traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, beta-bloquants, dérivés nitrés

Le péridopril peut être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (utilisé comme thrombolytique), les thrombolytiques, les bêta-bloquants et/ou les dérivés nitrés.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont péridopril) de façon concomitante.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de COVERSYL 5 mg au cours de l'allaitement, COVERSYL 5 mg est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

COVERSYL n'affecte pas directement la vigilance, mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, et des cas d'agranulocytose ou de pancytopénie, ont très rarement été rapportées. Chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH, de très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Inconnu : hypoglycémie (voir rubriques 4.4. et 4.5.).

Affections psychiatriques :

Peu fréquents: troubles de l'humeur ou du sommeil.

Affections du système nerveux :

Fréquents: céphalée, étourdissement, vertige, paresthésie.

Très rarement : confusion.

Affections oculaires :

Fréquents : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquents: acouphène.

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension et effets liés à une hypotension.

Très rare : accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4).

Inconnu : vascularite.

Affections cardiaques :

Très rares : arythmie, angine de poitrine, infarctus du myocarde, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquents : toux, dyspnée.

Peu fréquents : bronchospasme.

Très rares : pneumonie éosinophile, rhinite

Affections gastro-intestinales :

Fréquents: nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsia, diarrhée, constipation.

Peu fréquents : sécheresse buccale.

Très rares : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Très rares: hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents : rash, prurit.

Peu fréquents : angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4).

Très rare : érythème multiforme.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquents : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : insuffisance rénale.

Très rare : insuffisance rénale aiguë.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie.

Peu fréquent : transpiration.

Investigations :

Des augmentations d'urémie et de créatininémie plasmatique, une hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement peuvent se produire, en particulier en présence d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie a rarement été rapportée.

Essais cliniques :

Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous périndopril que sous placebo, respectivement 6 % (n= 366) versus 2,1 % (n=129).

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne prenez jamais COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

- si vous êtes allergique au périndopril, à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou à l'un des autres composants du COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable,
- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable en début de grossesse, voir rubrique Grossesse et Allaitement)
- si vous avez déjà eu des symptômes tels que des sifflements respiratoires, un brusque gonflement du visage ou de la langue, des démangeaisons intenses ou des éruptions cutanées sévères lors d'un traitement antérieur par IEC ou si vous avez déjà eu ces symptômes quelles qu'en soient les circonstances (angio-oedème).

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

Si vous êtes dans les cas suivants, prévenez votre médecin avant de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

- si vous avez une sténose aortique (rétrécissement de l'artère principale alimentant le cœur) ou une cardiomyopathie hypertrophique (maladie du muscle cardiaque) ou une sténose de l'artère rénale (rétrécissement de l'artère rénale),
- si vous avez d'autres problèmes cardiaques,
- si vous avez une maladie du foie,
- si vous avez une maladie rénale ou si vous êtes sous une dialyse,
- si vous souffrez d'une maladie du collagène (maladie du tissu conjonctif) comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie,
- si vous êtes diabétique,

- si vous suivez un régime hyposodé ou si vous utilisez un substitut de sel contenant du potassium,
- si vous devez subir une anesthésie et/ou une intervention chirurgicale importante,
- si vous devez subir une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (qui consiste à supprimer le cholestérol sanguin avec un appareil),
- si vous devez subir un traitement de désensibilisation pour réduire les effets d'une allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes,
- si vous avez souffert récemment de diarrhées et de vomissements, ou si vous êtes déshydraté,
- si votre médecin vous a informé que vous souffriez d'une intolérance à certains sucres.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Le traitement par COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable peut être affecté par d'autres médicaments :

- autres médicaments antihypertenseurs, incluant les diurétiques (médicaments augmentant la quantité d'urine produite par les reins),
- diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtérène, amiloride), suppléments potassiques ou substitut de sel contenant du potassium,
- lithium, utilisé pour traiter les psychoses maniaco-dépressives,
- médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'ibuprofène) pour soulager la douleur ou de fortes doses d'aspirine,
- médicaments utilisés dans le traitement du diabète (comme l'insuline ou metformine),
- médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux comme la dépression, l'anxiété, la schizophrénie etc (antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques),
- immunosuppresseurs (médicaments diminuant le mécanisme de défense de l'organisme) utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes ou à la suite d'une transplantation chirurgicale (ciclosporine),
- vasodilatateurs incluant les dérivés nitrés (produits permettant de dilater les vaisseaux sanguins),
- héparine (médicament utilisé pour fluidifier le sang),
- allopurinol (traitement de la goutte),
- procainamide (traitement des battements cardiaques irréguliers),
- les traitements de l'hypotension artérielle, des collapsus ou de l'asthme (éphédrine, noradrénaline ou adrénaline).

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et Allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable. COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est déconseillé aux femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez tout de suite de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable et contactez immédiatement votre médecin :

- gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer,
- vertige sévère ou évanouissement,
- battements du cœur inhabituellement rapides ou irréguliers.

Par ordre décroissant de fréquence, les effets secondaires peuvent inclure :

- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : maux de tête, malaises, vertiges, sensations de picotements et de fourmillements, troubles visuels, sifflement et bourdonnement d'oreille, étourdissements dus à l'hypotension, toux sèche, difficulté respiratoire, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du goût, dyspepsie ou digestion difficile, diarrhées, constipation), réactions allergiques (comme des éruptions cutanées, démangeaisons), crampes musculaires, fatigue.

- Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : troubles de l'humeur, troubles du sommeil, gêne respiratoire (poitrine oppressée, sifflements respiratoires et manque de souffle), bouche sèche, angio-œdème, (symptômes tels que sifflement respiratoire, gonflement de la face, de la langue ou de la gorge, démangeaisons intenses ou éruptions cutanées sévères), problèmes rénaux, impuissance, transpiration.
- Très rarement ($< 1/10000$) : confusion, troubles cardiovasculaires (battements irréguliers du cœur, angine de poitrine, infarctus, accident vasculaire cérébral), pneumonie éosinophile (un type rare de pneumonie), rhinite (nez bouché ou nez qui coule), érythème multiforme, troubles du pancréas ou du foie, modifications des examens sanguins.
- Hypoglycémie chez les patients diabétiques,
- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié